

第110回日本精神神経学会学術総会

教育講演

向精神薬の薬物動態学と薬物相互作用

鈴木 映二（国際医療福祉大学熱海病院心療・精神科）

薬物動態学は、薬などの吸収、分布、代謝、排泄について検討する学問分野である。日常臨床において、薬の体内動態について意識することは少ないと思われるが、それは薬の効果に大きな影響を及ぼしている。薬は食事と併用すると、吸収が影響を受ける。薬によっては空腹時と食後の服用で効果が大きく変わるものもある。血漿タンパク結合率の高い薬同士の併用は危険な場合もある。どちらかの遊離形分率が上昇し、臨床効果が強く出る可能性がある。代謝に関しては薬物相互作用に最も注意が必要となる。特に抗うつ薬の代謝酵素阻害作用に注意が必要である。クリアランスを腎クリアランスに依存している薬の場合は、腎機能に影響する薬との飲み合わせに注意が必要である。薬の効果が変わった時、病状変化を疑うと同時に薬物動態学的変化に対しても考察が必要である。

＜索引用語：向精神薬、薬物動態学、薬物相互作用＞

はじめに

薬物動態学とは「薬などが体内でどのような動きをするのか」を研究する分野で、薬の効果と毒性に深くかかわっている。

薬の効果と毒性は薬の薬理活性、服薬者の薬に対する感受性、作用部位における薬の濃度（concentration: C）の3つの因子によって決定されている。このうち「C」と密接に関連しているのが薬物動態学である。「C」は、薬の吸収（absorption）、分布（distribution）、代謝（metabolism）、排泄（excretion）の4つの因子で決定されている²⁾。この4つの因子は、それぞれの頭文字をとり adme（アドメ）と呼ばれることがある。以下、薬物相互作用に関して「アドメ」の順に従って解説する。

I. 吸収について

薬を経口単回投与した場合、次第に血中濃度が上昇し最高血中濃度（ C_{max} ）に達する。その後、吸収速度が代謝・排泄速度を下回り始めるため徐々に血中濃度が下降する（図1）。投与されてから最高血中濃度に達するまでの時間を最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）と呼ぶ。その後、ある時点の濃度から、その半分の濃度にまで減少するのにかかる時間を半減期（ $T_{1/2}$ ）と呼ぶ。速度論的にはどの時点で測定しても一定であるが、 C_{max} から $1/2 C_{max}$ に達するまでの時間を $T_{1/2}$ とすることが多い。

図1の濃度曲線下の面積は薬物濃度時間曲線下面積（area under the concentration curve: AUC）と呼ばれ、濃度（ C_p ）を時間（ t ）で積分

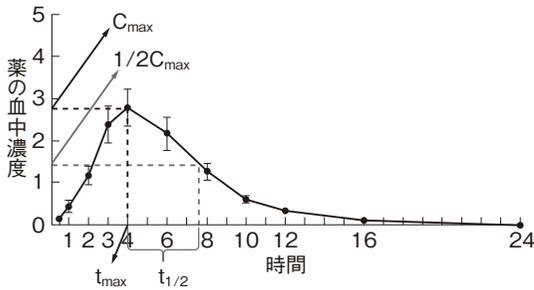


図1 薬の単回経口投与後の血中濃度の経時的変化
吸収された薬は徐々に血中濃度が上昇し最高血中濃度 (C_{max}) に達する。服薬してから C_{max} に達するまでの時間を最高血中濃度到達時間 (T_{max}) と呼ぶ。 C_{max} から $1/2 C_{max}$ に達するまでの時間を半減期 ($T_{1/2}$) と呼ぶ。

して求められる。

薬の経口投与を連続的に行うと、最初は吸収速度が排泄・代謝速度を上回るため血中濃度は徐々に高まるが、ある一定レベルに達すると両者が平衡状態となる。この状態を定常状態 (steady state: SS) と呼ぶ (図2)。通常は、 $T_{1/2}$ の間隔で4~6回連続投与されるとSSに達する。SSでも血中濃度は一定でないことに注意が必要で、SSにおける血中濃度の最低値をトラフ値と呼ぶ。論文やガイドラインなどで示されている薬の血中濃度とは、このトラフ値のことを指している (C_{ss})。日常臨床で厳密にトラフ値を測定するのは困難であるが、少なくとも採血日の朝の服用を中止するなどの工夫をすべきである¹⁴⁾。

非定型抗精神病薬の場合、最も $T_{1/2}$ が長いのはアリピプラゾールで61 (時間)、次に長いのはオランザピンで30 (時間) である。さらにアリピプラゾールの場合、主活性代謝物 OPC-14857 の $T_{1/2}$ が未変化体よりも長い⁷⁾。一方、クエチアピン、ペロスピロン、リスペリドンは $T_{1/2}$ が短く、それぞれおよそ4, 3, 2 (時間) である¹²⁾。

一般に $T_{1/2}$ の5倍を超えた間隔で投与を繰り返しても、薬の血中濃度は単回投与時の T_{max} を超えないとされている。 $T_{1/2}$ の短い薬は、安定して血中濃度を保つことができないが、作用の出現を短時間に限定することができる可能性がある。

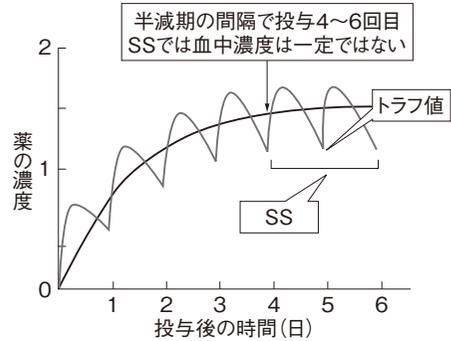


図2 定常状態 (steady state: SS) とトラフ値
経口投与を繰り返すと、薬の血中濃度は徐々に高まりSSに達する。半減期の間隔で経口投与された場合、4~6回目にSSに達する。SSにおいては血中濃度は一定ではなく、その最低値をトラフ値と呼ぶ。一般的に薬の血中濃度とはトラフ値のことを指す。

食事は、胃内容排出速度 (gastric emptying rate: GER) を遅らせ胃内 pH を上げるため、一般的に薬の T_{max} を遅くさせ、 C_{max} を下げるが、ほとんどの薬でAUCは影響を受けにくい。しかし、プロナンセリン、ペロスピロン、クエチアピンのように食事との併用でAUCが大きくなる薬がある (それぞれおよそ3, 2.4, 1.5倍)¹²⁾。

胃内で分解されやすい薬の場合はGERが亢進すると胃酸の暴露を免れるため血中濃度が上がる。トリアゾラム、クアゼパム、それ以外にもほとんどの抗不安薬・睡眠薬、フェノチアジン系抗精神病薬が胃酸で分解される¹²⁾。クアゼパムの場合、食後に服用すると空腹時服用に比べて C_{max} が3.2倍、AUCが2.2倍になるため食後の服用は禁忌となっている¹⁵⁾。

II. 分布について

吸収された薬は血漿タンパクと可逆的に結合し全身を循環しながら各臓器に偏った濃度で分布する。血液脳関門では、細胞同士が密に存在しているために、薬は細胞膜を通過しなければ脳に到達できない。したがってタンパクと結合していない薬 (遊離形の薬) のみ脳に到達できる。したがっ

て遊離形の薬の割合（遊離形分率）が増えると、同じ血中濃度でも薬の効果が増強されることになる¹²⁾。

複数の薬を併用すると血漿タンパクの結合を巡って競合的相互作用が起きることがある。その際に血漿タンパク結合率の高い薬ほど、その影響を受けやすく、併用薬の遊離形分率に与える影響も大きい。ちなみにほとんどの抗うつ薬と抗精神病薬の血漿タンパク結合率は75%以上である¹²⁾。

エスシタロプラム、ミルナシプラム、パリペリドンは例外的に血漿タンパク結合率が低い¹²⁾。

血漿タンパクを巡る競合的相互作用の影響を受けやすい薬にフェニトイン、バルプロ酸、カルバマゼピンが挙げられる。これらは非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）、スルフィンピラゾン（尿酸排泄促進薬）、フィブラート系高脂血症治療薬、サルファ薬、向精神薬との併用に注意が必要である¹⁰⁾。

ワルファリンは、向精神薬と併用すると遊離形分率が増え、薬理作用が強くなる可能性がある。加えて、非定型抗精神病薬、フェノチアジン系抗精神病薬、三環系抗うつ薬などは薬力学的薬物相互作用としても出血傾向をきたしやすい。ワルファリンの服用者にはリスクを伝え、皮下出血などの前兆に注意し、トロンプテストあるいはプロトロンビン時間国際標準比（prothrombin time-international normalized ratio：PT-INR）をモニタリングすることが推奨される。

第1～2世代スルフォニル尿素（SU）系血糖降下薬、速効性インスリン分泌促進薬も同様に向精神薬の影響を受けやすいと考えられる。

ただし薬の遊離形分率が増えたとしても、遊離形の薬は組織に速やかに再分布するために、その変化は一過性に過ぎない。したがって、過剰に警戒する必要はないが、抗てんかん薬、抗血栓薬、抗不整脈薬などに関しては一過性の変化であっても配慮すべきである¹²⁾。

Ⅲ. 代謝について

ほとんどの薬は、第I相反応（主に酸化反応）、



図3 薬の代謝反応

薬は第I相反応（酸化・還元・加水分解）、その後の第II相反応（抱合反応）によって排出されやすい代謝物となる。第I相反応を促進する主たる酵素が cytochrome P450 (CYP) である。

第II相反応（抱合反応）の2段階の代謝反応を経て体外に排出される（図3）。第I相反応には代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) が関わっている。

CYPには42の分子種が知られている。そのうちCYP3A4は最も多くの薬の代謝にかかわっている。向精神薬の場合はCYP2D6で代謝されるものが最も多い。

CYPには遺伝子多型が存在する。野生型遺伝子（wild:w）をホモでもつ（w/w）か変異型遺伝子をヘテロでもつ場合でも w/w と同レベルの活性を示す場合 extensive metabolizer (EM) と呼ばれる。変異をホモでもち酵素活性が著しく低いかほとんど酵素活性が欠損する場合 poor metabolizer (PM)、酵素活性がEMとPMのほぼ中間程度の活性をもつ場合 intermediate metabolizer (IM) と呼ばれる²⁾。

CYPの遺伝子多型は薬の代謝の個人差を生む大きな要因であるが、日本人で特に注意すべき分子種はCYP2C9、CYP2C19、CYP2D6である²⁾。

CYP2C9の場合、日本人では2C9*3という変異をヘテロ（w/*3）でもつ割合が約3%で、活性は約50%低下する（IM）。ホモ（*3/*3）では全身クリアランスが約5分の1に低下する（PM）³⁾。

CYP2C19の場合、日本人は15～20%で2C19*2と*3という変異をもち、ヘテロ（w/*2）（w/*3）ではIMに、ホモ（*2/*2）、（*2/*3）、（*3/*3）ではPMとなる²⁾。

エスシタロプラムは主にCYP2C19で代謝される。PMのクリアランスはおよそ50%以下に低下する¹⁷⁾。エスシタロプラムは他の分子種でも代謝されるためPMであっても、クリアランスの低下

は50%にとどまると推測される。ジアゼパムの代謝にも CYP2C19 が関与している。中国人を対象とした調査では EM の $T_{1/2}$ が 20 時間であったのに対し、ヘテロ ($w/*3$) とホモ ($*3/*3$) ではそれぞれ $T_{1/2}$ が 64 時間と 84 時間に延長していた⁹⁾。

CYP2D6 の PM は日本人の場合 1% 以下であるが、CYP2D6 の基質薬 (CYP2D6 で代謝される薬) を処方する場合は常に PM の存在を意識する必要がある。また日本人には 2D6*10 という変異をもつ人が約 40~50% 存在し表現型としては IM に分類される。アトモキセチンの場合、2D6 の EM と PM ではクリアランスが 10 倍以上違う⁶⁾。パロキセチンでは PM と EM の間の血中濃度差が大きい¹⁸⁾。

IM や PM の患者では、共通の CYP 分子種で代謝される薬に関しては、いずれを用いても有害作用が出現しやすい。例えば三環系抗うつ薬と選択的セロトニン再取り込み阻害薬は共に CYP2D6 の基質であるため、どの薬に対しても過敏になってしまう人がいる。

CYP は薬によって活性が阻害されたり誘導されたりする。各 CYP 分子種の活性を阻害する薬とその基質薬との併用には注意が必要となる。顕著な例として CYP3A4 阻害薬のイトラコナゾールは CYP3A4 の基質であるトリアゾラムの AUC を約 22 倍にする⁵⁾ (併用禁忌)。また、抗うつ薬の中には CYP 阻害作用の強いものがあるので注意が必要である。例えばフルボキサミン (100 mg/日) 反復経口投与はデュロキセチン単回経口投与時の AUC を約 3 倍にする⁸⁾。

通常薬は複数の分子種によって代謝されるため、1つの分子種が阻害されても他の分子種が多少補うことができるもののトリアゾラムやラメルテオン、パロキセチン、アトモキセチンなどのように1つの分子種に代謝が大きく依存している薬の場合は、特に注意が必要である。

CYP 誘導作用はフェノバルビタールやリファンピシンが最も広い分子種を誘導する²⁾。カルバマゼピンも広範囲の分子種を誘導するが、CYP1A2 と 2C19 を阻害する。バルプロ酸は

CYP1A2 を誘導する一方で、CYP2C19、CYP3A4 の阻害作用があり、後述する UDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase : UGT) に対しても阻害作用を発揮する。

各薬が CYP のどの分子種の基質で、その分子種を阻害・誘導する薬がどれかを記憶することは困難であり、そのようなコンピューターソフトも存在しないので、日々確認する癖をつける以外に相互作用を避ける方法はない。日本精神神経学会のホームページに相互作用の禁忌が紹介されている¹⁵⁾。

薬物代謝の第 II 相反応は、主に UGT により触媒される。アミトリプチン、イミプラミン、オランザピン、クロザピン、ラモトリギンなどは UGT1A4 の基質である。特にラモトリギンは第 I 相反応を経ずに、直接 UGT によって代謝されるため注意が必要である。UGT1A4 の誘導薬は、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、エストラジオール (前立腺癌治療薬) などで、阻害薬はバルプロ酸である。ラモトリギンはバルプロ酸と併用すると血中濃度が平均でおよそ 3 倍以上になる⁴⁾。

バルプロ酸自身も UGT の基質で、誘導薬のカルバペネム系薬と併用すると血中濃度が低下する。

薬は一般に代謝が進むと活性が落ちるが、抗不安薬・睡眠薬の多くは活性の強い中間代謝産物を持ち、中にはプロドラッグもある。また、代謝物は一般に未変化体よりも $T_{1/2}$ が長くなるので、抗不安薬・睡眠薬の場合は、未変化体の $T_{1/2}$ だけで薬効の長さを推測できない場合が多い¹⁶⁾。また、抗不安薬・睡眠薬は共通の中間代謝物をもつことも珍しくない (図 4)¹¹⁾。特に N-デスマチルジアゼパムは非常に活性が強く、 $T_{1/2}$ が 3~10 日と長い。したがって抗不安薬・睡眠薬を使用する場合は、予期せぬ持ち越し現象にも配慮が必要である。

CYP の阻害や誘導作用は、食品や嗜好品、サプリメントなどによってもたらされる。西洋オトギリソウ (セントジョーンズワート) は CYP3A4 を強力に、弱いながらもその他のほとんどすべての分子種を誘導する²⁾。ちなみに西洋オトギリソウ

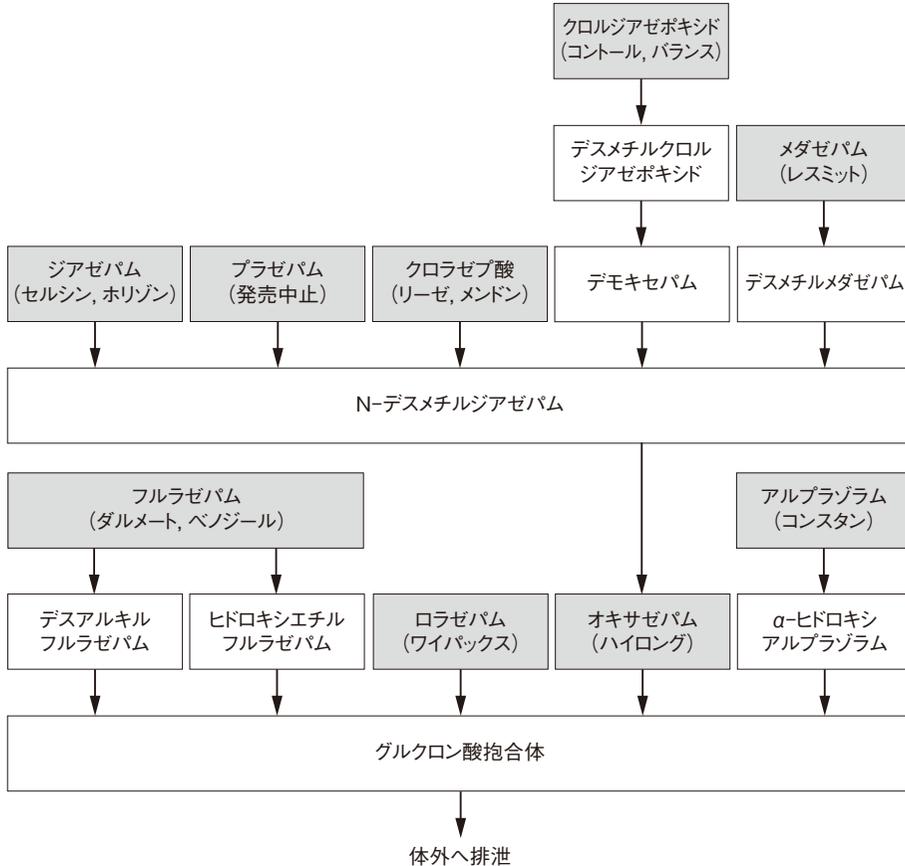


図4 抗不安薬の代謝経路の例

抗不安薬は同じ中間代謝物をもつことが多い。特にN-デスメチルジアゼパムは活性が強く $T_{1/2}$ が3~10日と長い。網掛けの化合物は医薬品である(発売中止品を含む)。(文献11から改変引用)

ウはモノアミン酸化酵素 (monoamin oxidase : MAO) 阻害作用があるので薬学的相互作用にも注意が必要である²⁾。タバコの煙はCYP1A2を誘導する²⁾。併用に注意が必要なのはオランザピン、クロザピン、フェノチアジン系、ブチロフェノン系、三環系抗うつ薬、SSRIなどである。特にオランザピンは1日5本未満の喫煙でもAUCがおよそ2分の1になることが報告されている¹⁹⁾。カフェインはCYP1A2を阻害するので、クロザピンやフルボキサミンなどとの併用に注意が必要である。カフェインはコーヒーのみならず、多くのペットボトル飲料やサプリメントなどに含まれて

いる。グレープフルーツジュースはCYP3A4を長時間(1日以上)阻害する。その他にも炭火焼肉、キャベツ類、ウコン、セサミンなどのサプリメント、ダイエット食などにも注意が必要である^{2,12)}。

IV. 排泄について

薬や代謝物の排泄は、ろ過(糸球体)、分泌(近位尿細管)、再吸収(遠位尿細管)の3つの過程によって決定されている。ろ過は薬の分子量、荷電、血漿タンパク結合率と腎血流量の、分泌は薬物トランスポーターの、再吸収は尿pHの、それぞれ影響を受ける。

例えば、ほとんど血漿タンパクと結合しないガバペンチンやレベチラセタム、リチウムは尿中排泄率が高い。これらの薬の排泄は当然ながら腎血流量の影響を大きく受けるため、NSAIDsとの併用に注意が必要である。特にインドメタシンなどのインドール酢酸系では腎血流量低下作用が著明であるため注意が必要である。スリダクとアスピリンはリチウムの血中濃度に影響しにくい¹³⁾が注意が必要である。ちなみに抗炎症作用の弱いアセトアミノフェンは中枢性作用が主作用であるため、リチウムと比較的併用しやすいと思われる¹³⁾。ただしアセトアミノフェンは毒性の強い中間代謝産物のアセトアミドキノンを生成する。

メマンチンはアルカリ尿では酸性尿に比べ全身クリアランスが4分の1以下に低下する(尿流速の影響も受ける)¹⁾。尿のpHは通常6.0前後であるが、食物(主に動物性食品が酸性食品、植物性食品がアルカリ性食品に分類される)、運動(酸性に傾く)、睡眠(酸性に傾く)、尿アルカリ化薬やアセタゾラミドなどの影響を受けて変化しやすい。

リチウムは近位尿細管におけるナトリウムの再吸収システムで再吸収される。一旦ろ過されたリチウムのうち約80%が再吸収されるため、代償的にナトリウムの再吸収システムが活性化される利尿薬との併用で血中濃度が上昇する¹⁴⁾。同様に利尿作用のあるアルコール、カフェインとの併用にも注意が必要である^{12,14)}。

おわりに

本文で触れたように、薬物動態学的薬物相互作用は薬の血中濃度に大きく影響することがある。薬を追加あるいは中止する場合に他の薬に与える影響を常に意識するようにしたい。さらに、医薬品以外の薬物との相互作用にも気を配る必要がある。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

1) Freudenthaler, S., Meineke, L., Schreeb, K.-H., et

al.: Influence of urine pH and urinary flow on the renal excretion of memantine. *Br J Clin Pharmacol*, 46; 541-546, 1998

2) 加藤隆一: 臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として—改訂第4版. 南江堂, 東京, 2011

3) Mamiya, K., Imai, J., Shimamoto, J., et al.: The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: Studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia*, 39; 1317-1323, 1998

4) May, T. W., Rambeck, B., Jürgens, U.: Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit*, 18; 523-531, 1996

5) Neuvonen, P. J., Varhe, A., Olkkola, K. T.: The effect of ingestion time interval on the interaction between itraconazole and triazolam. *Clin Pharmacol Ther*, 60; 326-331, 1996

6) 日本イーライリリー株式会社: ストラテラ. 医薬品インタビューフォーム, 2014年7月改訂(第9版)

7) 大塚製薬株式会社: エビリファイ. 医薬品インタビューフォーム, 2014年1月改訂(第15版)

8) Paulzen, M., Finkelmeyer, A., Grözinger, M.: Augmentative effects of fluvoxamine on duloxetine plasma levels in depressed patients. *Pharmacopsychiatry*, 44; 317-323, 2011

9) Qin, X. -P., Xie, H. -G., Wang, W., et al.: Effect of the gene dosage of CYP2C19 on diazepam metabolism in Chinese subjects. *Clin Pharmacol Thera*, 66; 642-646, 1999

10) 杉山正康編著: 薬の相互作用としくみ 全面改定版. 日経BP社, 東京, 2012

11) 鈴木映二: セロトニンと神経細胞・脳・薬物. 星和書店, 東京, 2000

12) 鈴木映二: 向精神薬の薬物動態学—基礎から臨床まで—(加藤隆一監修). 星和書店, 東京, 2013

13) 鈴木映二: 気分安定薬と一般治療薬との相互作用. *精神科治療学*, 29, 513-518, 2013

14) 鈴木映二: リチウムの薬物動態学と血中濃度測定. *臨床精神医学*, 42; 1389-1396, 2013

15) 鈴木映二: 薬物相互作用(日本精神神経学会薬事委員会・向精神薬の副作用診断・治療マニュアルタスクフォース班編). 2013 (https://www.jspn.or.jp/jspn_web/)

contents/info/committee/20131206_monitoring_manual_07.html)

16) 鈴木映二：抗不安薬・睡眠薬と他の薬との相互作用. *Modern Physician*, 34 ; 697-704, 2014

17) 田辺三菱製薬株式会社：レクサプロ. 医薬品インタビューフォーム, 2013年6月改訂(第4版)

18) 植村昌平, 若松 明, 納田 茂ほか：放出制御型

選択的セロトニン再取り込阻害剤 paroxetine CR 錠の臨床薬物動態試験成績. *臨床精神薬理*, 15 ; 749-765, 2012

19) Wu, T. H., Chiu, C. C., Shen, W. W., et al. : Pharmacokinetics of olanzapine in Chinese male schizophrenic patients with various smoking behaviors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32 ; 1889-1893, 2008

Drug Interactions and Pharmacokinetics of Psychotropic Drugs

Eiji SUZUKI

Department of Psychiatry, International University of Health and Welfare Atami Hosipital

Pharmacokinetics is the field dedicated to investigating the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs. Absorption of drugs is affected when they are taken together with a meal. Depending on the drug, the area under the concentration curve is affected by whether a medication is taken before or after a meal. Combined use of drugs with a high plasma protein binding fraction may be dangerous, since drug efficacy is impacted by efficiency, which in turn is affected by the degree to which it binds to proteins. Even more significant is the issue of “drug/drug” interactions that arise due to inhibition of the cytochrome P450 (CYP) hepatic microsomal enzyme system. Some antidepressants, such as paroxetine and fluvoxamine, are strong inhibitors of the CYP system. In the case of a medication that depends on renal clearance for elimination, caution is required when taking such a drug if it influences renal function. When a medicinal effect changes, pharmacodynamic changes must also be considered.

< Author’s abstract >

< **Keywords** : psychotropic drug, pharmacodynamics, drug interaction >
